

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. P. Wolfer

Über die Kreislaufwirkung von Scillaren, untersucht mit der Separatormethode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
an der medizinischen Fakultät der
Universität Zürich

Vorgelegt von

Fritz Grob

von Lichtensteig, St. G.

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer

Zürich 1949

Buchdruckerei Fluntern

Plattenstrasse 27

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. P. Wolfer

Über die Kreislaufwirkung von Scillaren, untersucht mit der Separatormethode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
an der medizinischen Fakultät der
Universität Zürich

Vorgelegt von

Fritz Grob

von Lichtensteig, St. G.

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer

Zürich 1949

Buchdruckerei Fluntern

Plattenstrasse 27



EINLEITUNG

Mit der Separatormethode nach Wolfer haben wir ein Herzmittel untersucht, nämlich Scillaren, das in 11 Versuchen ausprobiert wurde. Die vorliegenden Resultate können so als eine erste Grundlage für eine eingehendere Analyse aufgefasst werden.*)

Auf eine Beschreibung der Technik der Separatormethode glaube ich im Hinblick auf deren detaillierte Darstellung in den Arbeiten von Wolfer verzichten zu können. Ich bemerke nur kurz, dass die Separatormethode nach Wolfer erlaubt, mit Hilfe eines dicht über dem Ventrikel in den Anfangsteil der Aorta eingeführten Glasventils an der tief narkotisierten Katze gleichzeitig eine Kurve des Ventrikels und der Carotis zu schreiben (Vgl. Arbeiten von Wolfer und Mitarbeitern. Wolfer-Vierteljahrschrift der naturforschenden Gesellschaft. Beiheft 2, 1948). Die Versuche gestalteten sich so, dass wir mit diesem Körper eine Reihe von Injektionen intravenös vornahmen, wobei die Dosierung sich jeweils nach der Reaktion des Kreislaufes richtete. Die Blutgerinnung wurde durch Injektion von Thyrosinschwarz verhindert. Wie die stets vorgenommenen Kontrollen zeigten, konnte die Koagulation bei allen Versuchen, ausgenommen eines Versuches, vermieden werden. Wir haben systematisch je 11 Kurven, gleichgültig wie sie beschaffen waren, «so wie sie sich als biologisches Objekt darstellte», der Berechnung nach den von Wolfer in seinen Arbeiten entwickelten Grundsätzen unterworfen. Aus den experimentell erhaltenen Kurven haben wir folgende Grössen berechnet:

* Diese Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich, welcher ich den besten Dank ausspreche.

1. Das Amplituden-Frequenz-Produkt des Ventrikels und der Carotis, im folgenden bezeichnet als

a) Ventr.-A. F. P., resp.

b) Car.-A. F. P.

Diese Produkte berechnen sich nach den Formeln:

a)

$$\frac{\text{Ventrikelamplitude}}{\text{Mittlerer Blutdruck des Ventrikels}} \times \text{Frequenz} = \text{Zirkulationsgrösse des Ventrikels}$$

b)

$$\frac{\text{Carotisamplitude}}{\text{Mittlerer Blutdruck der Carotis}} \times \text{Frequenz} = \text{Zirkulationsgrösse der Carotis}$$

Dabei gilt als Frequenz die stets für die Zeitdauer von drei Sekunden bestimmte Frequenzzahl.

Der Ausdruck «Steigen der Amplituden-Frequenzprodukte» bedeutet in der Folge immer Zunahme der Zirkulation in 3 sec., ein «Sinken» Abnahme derselben.

Statt, wie in den Arbeiten von Wolfer, Amann, Pfändler etc., welche die Amplitude auf den theoretischen Druckwert 10 bezogen, haben wir sie hier auf den Druckwert 1 bezogen, was aber am Resultat, da die Verhältnisse proportionell dieselben bleiben, nichts ändert.

2. Der mittlere Blutdruck des Ventrikels und der Carotis. Blutdruck, ausgedrückt als Amplitude, bedeutet die Differenz vom systolischem und diastolischem Druck und dementsprechend der mittlere Blutdruck das arithmetische Mittel aus systolischem und diastolischem Ventrikel — resp. Carotisdruk. Da aus technischen Gründen der Apparatur die Ventrikelkurve höher steht als jene der Carotis, wurde die Differenz der Mitteldrucke zwischen beiden vom Mitteldruck des Ventrikels subtrahiert, womit beide auf dieselbe Höhe kommen.

3. Das Coronarsystem. Die Füllung des Coronarsystems lässt sich in irgend einer Phase berechnen, aus der in Prozent-

zahlen ausdrückbaren Differenz zwischen dem Ventrikel-A. F. P. und dem Car.-A. F. P., bezogen auf die Phase 1, d. h. auf die Normalphase vor Einwirkung des betreffenden Stoffes, wobei eine Differenz zu Gunsten des Ventrikels einen Einstrom in dasselbe, eine solche zu Gunsten der Carotis einen Abstrom ergibt.

4. Der periphere Widerstand, in der Folge bezeichnet als p. W., wurde bestimmt nach der Formel:

$$\frac{\text{Systolischer Druck der Carotis}}{\text{Carotisamplitude}}$$

In der Berechnung der Kurven wurde so vorgegangen:

Sämtliche Kreislaufgrößen 1—4 wurden vorerst für die Phase 1, d. h. den Normalzustand vor jeglicher Injektion berechnet und alle späteren, nach Injektion des betreffenden Stoffes eintretenden Veränderungen der Kurve jeweils in bestimmten Phasen, d. h. an besonders markanten, von der Normalphase abweichenden Stellen der Kurve, in gleicher Weise bestimmt und alle Veränderungen prozentual auf Phase 1 bezogen. Zur Erhöhung der Genauigkeit wurden immer Mittelwerte aus 10—12 Messungen genommen. Die intravenöse Applikation des genannten Stoffes — gewöhnlich in 1 ccm physiologischer NaCl gelöst — erfolgte durchschnittlich alle fünf Minuten. Die Angaben über die Art der injizierten Substanz und ihrer Dosis in ccm, wobei 1 ccm Scillaren = 0,5 mgr aktiver Substanz enthält, finden sich stets in der obersten Reihe der Diagramme. Schon im Verlauf des Experimentes und ebenso bei der Analyse der Kurven zeigt sich nun, dass es zweckmässig war, die sog. Einstromphase, d. h. die Phase, die gleich nach der Injektion und dem Nachspülen von NaCl-Lösung gewonnen wurde, nicht zu bestimmen, da sich sehr oft Arrhythmien einstellten, welche den eigentlichen Effekt verdecken, auch weil schon die NaCl-Lösung als solche eine Kurvenänderung bedingte, so dass die Messungen erst beim Eintritt für den betreffenden Stoff erkennbare Änderungen der Kreislauf-

verhältnisse begonnen wurde. Wenn wir das Kurvenmaterial überblicken — im ganzen wurden 11 fortlaufende Kurven mit insgesamt 61 Phasen untersucht — so ist es klar, dass dieses ausgedehnte Material in eine passende Form der Darstellung gebracht werden musste, damit die charakteristischen Merkmale der einzelnen untersuchten Körper in der Wirkung auf den Kreislauf möglichst klar, plastisch und eindrucksvoll hervortreten. Ich habe dazu unter Verzicht auf die Wiedergabe von Tabellen die Diagrammform gewählt.

Legende der Diagramme.

Die experimentiellen Kurven werden mit römischen Ziffern fortlaufend bezeichnet. Für jede Kurve stehen uns je zwei Diagramme zur Verfügung, die mit der gleichen römischen Ziffer bezeichnet sind, wie die entsprechende Kurve, ausserdem aber noch die Bezeichnung A, resp. B erhalten haben. So gehören z. B. zur Kurve I die Diagramme IA und IB, wobei in IA das Ventr.-A. F. P., das Car.-A. F. P. und das Coronarsystem, in IB der mittlere Blutdruck von Ventrikel und Carotis und der p. W. zur Darstellung gelangt sind. In arabischen Ziffern sind unter den Diagrammen B noch fortlaufend die Frequenz jeder Phase angegeben. Die Legende ist immer genau gleich für alle Diagramme.

Was der zur Verwendung gelangte Wirkstoff anbetrifft, so seien zur Illustrierung einige Daten dieses Stoffes kurz angegeben. Die klinische Literatur über die Kreislaufwirkung von Scillaren ist eine grosse. Es lag aber nicht in unserer Absicht, die eigenen Resultate mit den klinischen Befunden zu vergleichen, sondern zunächst die mit der Separatormethode erhaltenen experimentiellen Resultate kreislaufanalytisch nach dem von P. Wolfer angegebenen Rechnungsverfahren zu überprüfen. Es handelt sich somit um eine rein experimentielle Arbeit.

SCILLAREN

In Bulbus Scillae haben wir eine Droge vor uns, deren Verwendung weit, d. h. bis ins Altertum zurückreicht. Scherz und Siegrist haben über ihre Geschichte und ihre therapeutische Verwendung eingehend berichtet. Wir ersehen aus ihrer Darstellung,

dass sie mannigfachen therapeutischen Zwecken gedient hat, so z. B. als Drasticum und Diureticum. Mendel hat 1908 wieder auf die Scilla als vergessenes Herzmittel aufmerksam gemacht. Aber eine eigentliche Bedeutung hat der Bulbus Scillae erst bekommen als in den letzten Jahrzehnten, sowohl ihr chemischer Charakter und Aufbau und die Wirkung seiner Bestandteile experimentell und klinisch erforscht und erkannt wurden. Stoll hat die Wirkstoffe chemisch festgelegt und hat festgestellt: «Die am Herz wirksame Substanz der Scilla ist tatsächlich glykosider Natur, aber es ist kein einheitlicher Körper und wie bei der Digitalis sind auch bei der Scilla mehrere Substanzen an der Wirkung beteiligt.» Das von Stoll dargestellte Scillarenpräparat «Scillaren», das durch Sandoz in den Handel gebracht wurde, hat Stoll folgendermassen charakterisiert. Aus dem Scillaren lassen sich zwei Fraktionen, das Scillaren A und B, isolieren und es stellt sich ein natürliches Gemisch dieser Glykoside dar. Stoll macht auch auf die ausserordentlich leichte Zersetzlichkeit der Droge aufmerksam.

Wie bei Digitalis und Strophantus sind die Spaltungsprodukte des Scillarens A und B die entsprechenden Aglycone Scillaridin A und B und ein Zuckerrest. (Glykose).

Rothlin hat diese Scillastoffe experimentell durchforscht und kam zu folgenden Resultaten, die ich genau zitiere:

Scillaren, d. h. das natürliche Gemisch der Reinglykoside übersteigt an Giftigkeit beim Kaltblüter die des Digitoxins und zwar um das Vierfache. Beim Warmblüter ist die Toxizität der Herzglykoside noch grösser als beim Kaltblüter. Die Werte sind aber sehr verschieden:

Für Digitoxin	12 fach
K. Strophant	6,6 fach
Scillaren	4,3—4,4 fach

Scillaren besitzt somit beim Warmblüter eine geringere Toxizität.

Das Scillaren, das natürliche Gemisch der Reinglykoside, steht toxikologisch zwischen dem Scillaren A und B mit 1200 F. D pro mg und 0,181 mg als Katzeneinheit. Diese Zahlen stellen Mittelwerte von 5 verschiedenen Fabrikationspräparaten

dar, die mir zur Prüfung überwiesen wurden. Die grösste Abweichung von diesen Mittelwerten bei den Katzenversuchen betrug 18% für 1 Präparat, die übrigen 5 Präparate weichen nur maximal um 5% ab. Dies dürfte als ein sehr befriedigender Beweis für die gleichmässige Zusammensetzung des Scillaren als therapeutisches Präparat betrachtet werden.

Produkt	F. D. pro mg Substanz	Katzen- einheit mg pro kg	Verhältnis der Toxizität von Frosch zu Katze	Mittl. therap. Tagesdosis in mg peroral intravenös
Scillaren	1200	0,181	1 : 4,5	2,5—3,0
Scillaren A	1000	0,226	1 : 4,4	
Scillaren B	1600	0,144	1 : 4,3	0,50
Digitoxin	270	0,30	1 : 12	0,75—1,0
Gitalin	116	0,50-0,60		
Bigitalin	118	0,80		
K-Strophantin	1000	0,13-0,17	1 : 6,6	0,50
g-Strophantin				
Quabain	2000	0,10	1 : 5,0	0,25

Aus der Tabelle ergibt sich, dass Scillaren, das natürliche Gemisch der Reinglykoside, beim Kaltblüter die Giftigkeit von Digitoxin um das 4 fache, jene von Gitalin und Bigitalin um das 10 fache übersteigt. Die beiden Komponenten Scillaren A und B weisen beim Kalt- und beim Warmblüter eine verschiedene, aber übereinstimmende Toxizität auf. Scillaren A hat pro mg 1000, Scillaren B pro mg 1600 F. D. Wird die Toxizität von Scillaren B mit 100 % angenommen, so beträgt jene von Scillaren A 62,5 %. Dasselbe Verhältnis ergibt sich beim Warmblüter bei folgender Berechnung:

1 mg Scillaren B ist letal für 7 Kilogramm Katze = 100 %
 1 mg Scillaren A ist letal für 4,4 Kilogramm Katze = 63 %.

Diese zahlenmässige Uebereinstimmung der Wirkungswerte der beiden Scillaglykoside beim Kalt- und Warmblüter gewährleistet eine sichere Grundlage für die biologische Titration.

Alle Herzglykoside haben eine höhere Toxizität beim Warmals beim Kaltblüter (siehe Tabelle Stab IV). Die Werte sind

aber sehr verschieden: für Digitoxin 12 fach, für das K-Strophanthin 6,6 fach, für die Scillarenglykoside A und B 4.3 — 4,4 fach. Scillaren besitzt somit besonders im Vergleich zu den Glykosiden der Digitalis, weniger des Strophanthus, beim Warmblüter eine geringere Toxizität. Das ist eine wesentliche Eigenschaft, durch welche sich die Scillaglykoside von den anderen unterscheiden. Dieses verschiedene Verhalten der Herzglykoside ist eine der Ursachen, weshalb man die therapeutische Dosierung nicht vom Tierversuch übernehmen kann.

In einer späteren Arbeit von Rothlin ersehen wir aus einer Tabelle über die Uebersicht der pharmakologischen Wirksamkeit der Herzglykoside folgendes:

			Katzen-Einheit/i. v. Infusion mg/kg
Scillaren	A	$C_{36}H_{52}O_{13}$	0,145
Scillardin	A	$C_{24}H_{30}O_2$	6,0

Ihre Grundeigenschaft ist eine digitalisähnliche Wirkung, die aber nach Rothlin wichtige Unterschiede gegen Digitalis und Strophanthus aufweist:

1. Ihre Kumulation ist geringer, ihre Auswaschbarkeit im Tierversuch ist besser.
2. Scillaren A haftet weniger lang als B.
3. Ihre Wirkung in adaequaten Dosen ist weniger brüsk, der maximale Tonus wird langsamer erreicht, der Ventrikelstillstand tritt später ein.
4. Der Blutdruck wird eindeutig erhöht. Die Gefäße der Extremitäten und der Niere werden in der Regel erweitert, die Darmgefäße verengert.
5. Es wirkt diuretisch und zwar nicht durch Steigerung des Blutdruckes.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, dass wir es in der Scilla, d. h. im Scillaren mit einem herzwirksamen Glykosid zu tun haben, aber eine sichere Grundlage für die Therapie war erst gegeben, als dieser reine Körper vorhanden war. Dem entsprechen nun auch die klinischen und therapeutischen Er-

fahrungen über Scillaren (ich erwähne auch noch Scilloral) und es liegen eine grosse Zahl klinischer Arbeiten vor, die im ganzen einige hundert betragen. Aus dieser grossen Literatur möchte ich nur einiges hervorheben, denn es liegt ja nicht im Rahmen dieser experimentellen Untersuchung sich mit dieser Frage zu befassen, wir haben ja lediglich unsere experimentellen Befunde zu interpretieren und wiederzugeben. Die klinischen Befunde lassen erkennen, dass Scilla in dieser reinen Form des Scillarens eine herzaktive Wirkung hat. Seine Applikation erfolgt peroral, selten intramuskulär (Massini) und hauptsächlich intravenös. Infolge seiner geringen Kumulationsfähigkeit und seines raschen Abbaus kann die Injektion (i. v.) öfters wiederholt werden, unter Umständen entsprechend den individuellen Befunden und entsprechender Dosierung mehrmals täglich. Es ist speziell — wie bei Strophantus — auf die individuelle Verträglichkeit zu achten. Die Dosierung von 0,5 mgr (1 Amp.) soll nicht überschritten, bei wiederholter Applikation aber unterschritten werden (Zwillinger).

Klinisch sind die gleichen Symptome der Intoxikation wie bei Digitalis und Strophantus vorhanden (Bigeminie, Bradycardie, Ueberleitungsstörungen etc.).

In therapeutischer Hinsicht wird speziell seine diuretische Wirkung hervorgehoben.

Von allen Autoren wird ausdrücklich noch hervorgehoben, dass es bei Strophantus oder Digitalis refraktären Fällen angezeigt oder indiziert ist, ebenso, dass es sehr geeignet ist, einen Wechsel der Therapie auf andere aktive Glykoside zu ermöglichen und damit die Digitalistherapie vorübergehend zu ersetzen. Ferner hebt man (Zwillinger) hervor, dass es öfters Patienten gibt, die auf Scilla besser als auf Digitalis ansprechen und dass seine diuretische Komponente besonders zu beachten ist.

Seine toxische Wirkung ist nach klinischen Erfahrungen bei intravenöser Applikation nicht gering und deshalb sollte, wie beim Strophantin, langsam der individuellen Reaktion entsprechend vorgegangen werden, 0,3 mgr = 0,75 ccm der Ampulle als höchste Anfangsdosis.

Diese knappen Bemerkungen dürften zur Charakterisierung der Scillawirkung genügen.

Wenn wir die analytischen Resultate über die Wirkung von Scillaren, die ich den 11 Diagrammen versehen mit einer kurzen Legende wiedergegeben habe, betrachten, so wird ersichtlich, dass wir eine gewisse Einteilung und Ordnung in diesen Stoff bringen müssen.

Es dürfte das Gegebene sein, diese Ordnung nach den Dosierungen und dann anschliessend nach den Reinjektionen vorzunehmen, wobei ich in Hinsicht auf Details auf die Diagramme am Schluss der Arbeit verweise. Hohe Dosierung: die Injektion von 0,5 Scillaren = 0,25 mgr aktiver Substanz, die probatorisch zweimal versucht wurde, erscheint zu hoch, trotzdem die Katzeinheit 0,181 pro kg beträgt und alle Tiere immer ca. 3 kg Gewicht hatten.

Diagramm I.

Bei der Injektion von 0,5 ccm Scillaren tritt rascher Exitus ein, ohne dass die einzelnen Kreislauffaktoren eine bedeutende Veränderung aufweisen. Das Coronarsystem zeigt vermehrten Abstrom, das Ventr.-A. F. P. und Car.-A. F. P. dagegen Zunahme. Die mittleren Blutdrucke bleiben gleich, der p. W. ist verkleinert. Hier ist zu bemerken, dass schon vorgängig der Scillareninjektion andere Medikamente injiziert wurden.

Diagramm II.

Es erfolgten zwei Injektionen von 0,5 ccm Scillaren. Auffallend ist nach der ersten Injektion der Anstieg des Car.-A.F.P., das Sinken des Ventr.-A.F.P. und die starke Abnahme des Coronarzuflusses (Kontraktur des Myocards?), die Abnahme des p. W. bei steigenden Mitteldrucken. Nach der zweiten Injektion tritt sofort Exitus ein, trotzdem das Diagramm noch positive Werte, sowohl für den p. W., wie für die beiden Mitteldrucke aufweist. Es treten hier toxische Myocardwirkungen auf, trotz Besserung des Coronarzuflusses.

Wir gehen auf die Dosierung von 0,25 ccm Scillaren und zu den Reinjektionen über:

Diagramm III.

Nach der Injektion von 0,25 ccm Scillaren erhalten wir keine wesentliche Veränderung der Kreislauffaktoren. Der Coronarstrom ist leicht vermindert. Nach der Injektion von 0,1 mgr

Adrenalin erfolgt eine ausserordentlich heftige Steigerung der Mitteldrucke und des p. W., daneben ein Sinken der A.F.P. Nach zweimaliger Injektion von 0,5 ccm Scillaren verhält sich der Verlauf bis zum Exitus fast konstant. Wir ersehen: «leichte Abnahme der A. F. P., Zunahme des Coronarstromes, der mittleren Blutdrucke und des p. W.»

Diagramm IV.

Bei diesem Versuch erfolgten drei Injektionen von 0,25 ccm Scillaren und zweimal 0,1 mgr Adrenalin. Hier fällt die Zunahme des Ventr.-A. F. P., sowie die Abnahme des Car.-A. F. P. und der gesteigerte Zustrom des Coronarsystems auf. Die mittleren Blutdrucke sinken anfänglich, der p. W. dagegen ist erhöht bis auf die zwei letzten Phasen. Nach Adrenalin gewaltige Steigerung der Mitteldrucke und des Coronarzustromes.

Diagramm V.

Hier erfolgten zwei Injektionen, von denen eine 0,25 ccm, die andere 0,5 ccm Scillaren beträgt. Die ständige Abnahme beider A. F. P., sowie das unveränderte Verhalten der Coronarfüllung, sind die Merkmale dieses Diagrammes. Die mittleren Blutdrucke und der p. W. verändern sich im positiven Sinne.

Diagramm VI.

Zweimal 0,25 ccm Scillaren wurden injiziert. Nach der ersten Injektion erhalten wir Anstieg der A. F. P. und des Coronarzustromes, sowie Zunahme der Mitteldrucke, dagegen Abnahme des p. W. Nach Adrenalin starker Anstieg beider Blutdrucke und der Coronarfüllung, geringerer Anstieg des p. W. und Abnahme des A. F. P. Nach nochmaliger Injektion von 0,25 ccm Scillaren sinkt das Ventr.-A. F. P., das Car.-A. F. P. steigt, das Coronarsystem nimmt ab. Die beiden Blutdrucke und der p. W. verhalten sich fast normal.

Diagramm VII.

Hier erfolgten drei Injektionen von 0,25 ccm Scillaren. Fast ausnahmsloses Sinken der A. F. P., sowie Abnahme des Coronarstromes sind kennzeichnend für dieses Diagramm. Aehnliches Verhalten der beiden Blutdrucke, der p. W. ist erhöht. Nach Adrenalin erfolgt Zunahme der Coronarfüllung, da das Car.-

A. F. P. stark abnimmt, dabei aber sehr starke Steigerung der mittleren Blutdrucke und des p. W. Die dritte Scillareninjektion ruft kaum Veränderungen hervor.

Gehen wir zu 0,2 ccm Scillaren über:

Diagramm VIII.

Vorerst zeigt sich die Veränderung nur am Anstieg der beiden Blutdrucke und des p. W., dann im rapiden Abfall der A. F. P. bei Plusfüllung des Coronarsystems. Nach der Reinjektion nehmen die A. F. P. noch mehr ab, die Plusfüllung des Coronarsystems dagegen verflacht sich. Die beiden Blutdrucke und der p. W. steigen enorm. Es tritt peripherer Schock ein bei Versagen der Förderung infolge zu grosser Widerstände. Die Frequenz ist fast verdreifacht. Trotz relativ geringer Dosierung maximale Wirkung.

Diagramm IX.

Injektion von zweimal 0,2 ccm Scillaren und zweimal von 0,5 ccm Scillaren. Bis Phase 9 fast immer Steigerung der A. F. P. und Abnahme des Coronarzustromes. Nach der ersten Adrenalininjektion keine wesentliche Änderung der A. F. P. und des Coronarsystems, dagegen Zunahme der Blutdrucke, der p. W. verändert sich unbedeutend. Von Phase 10 an Absinken der A. F. P., Steigerung der Blutdrucke nach der zweiten Adrenalininjektion. In Phase 12 und 13 nochmaliger Anstieg der Blutdrucke und des p. W.

Diagramm X.

Dreimalige Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Geringe Veränderungen der A. F. P. Erst am Schluss Sinken derselben. Coronarstrom leicht gesteigert. Ähnlich verhalten sich die beiden Blutdrucke und der p. W. Sie liegen ständig unter dem Normalwert.

Diagramm XI.

Dreimalige Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Wir können hier ein fast ständiges Sinken der A. F. P. ersehen. Die Füllung des Coronarsystems wechselt, ist aber eher vermindert. Die beiden Blutdrucke und der p. W. sind fast immer gesteigert, besonders nach der Injektion von Adrenalin ist der Anstieg ein starker.

Wenn wir das grosse, in Form der Diagramme dargestellte Material der Analysen überblicken, so suchen wir vorerst nach gemeinsamen Gesichtspunkten, resp. nach Einheitlichkeit der Wirkung und nach den hervorstechenden Charakteristika. — Die Kurven und die Diagramme weisen im Ganzen ein sehr differentes Verhalten und zwar in Hinsicht auf alle Kreislauffaktoren auf, so dass keine sichere systematische Wirkung sich erkennen lässt. Wir finden bald Zu-, bald Abnahme der Einzel-faktoren in verschiedenem Ausmass.

Um die Hauptcharakteristika hervorzuheben und überhaupt zu erhalten, die sonst bei diesen differenten Kurven nicht genügend hervortreten, müssen wir uns deshalb der statistischen Methode bedienen. Wir gehen so vor, dass wir erstens alle bestimmten Scillarenphasen in ihren Wirkungen auf die einzelnen Kreislaufgrössen zusammenstellen.

Wir bekommen so die Uebersichtstabelle I.

Uebersichtstabelle I.

Vergl. Diagramme I—XI, A und B
Verhalten des Kreislaufes nach i. v. Injektion
von 0,2—0,5 ccm Scillaren.

	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	21 (34,4 ⁰ / ₀)	1 (1,6 ⁰ / ₀)	39 (64 ⁰ / ₀)
Car.-A. F. P.	18 (29,5 ⁰ / ₀)	2 (3,3 ⁰ / ₀)	41 (67,2 ⁰ / ₀)
Coronarsystem	35 (57,4 ⁰ / ₀)	2 (3,3 ⁰ / ₀)	24 (39,3 ⁰ / ₀)
Mittl. Bl. Dr. (Ventrikel)	39 (63,9 ⁰ / ₀)	3 (4,9 ⁰ / ₀)	19 (31,2 ⁰ / ₀)
Mittl. Bl. Dr. (Carotis)	41 (67,2 ⁰ / ₀)	1 (1,6 ⁰ / ₀)	19 (31,2 ⁰ / ₀)
Peripherer Widerstand	42 (68,7 ⁰ / ₀)	2 (3,3 ⁰ / ₀)	17 (28 ⁰ / ₀)
Frequenz	21 (34,4 ⁰ / ₀)	27 (44,3 ⁰ / ₀)	13 (21,3 ⁰ / ₀)

Exitus: nach der 1. Injektion einmal
nach der 2. Injektion dreimal
nach der 3. Injektion fünfmal
nach der 4. Injektion einmal

Bei einem Versuch trat nach der zweiten Scillareninjektion Gerinnung ein.

Die Uebersichtstabellen orientieren in statistischer Weise über den Einfluss des Scillarens auf die verschiedenen Kreislaufgrößen, wobei in schematischer Weise durch das Zeichen + angedeutet ist, in wieviel von den 61 Scillarphasen das Ventr.-A. F. P. usw. eine Zunahme, durch das Zeichen —, in wieviel Phasen es eine Abnahme erfahren hat usw. Daraus ergeben sich für die Beurteilung der Diagramme schon gewisse Folgerungen, namentlich hinsichtlich der gegenseitigen Abhängigkeit oder Unabhängigkeit bestimmter Kreislaufgrößen.

Diese lässt deutlich erkennen und hervortreten, dass beide A. F. P., und zwar in fast gleichem $\%$ - Verhältnis (64 und 67,2 $\%$) abnehmen, selten unverändert sind. Das Coronarsystem zeigt mit 57,4 $\%$ Pluszustrom eine bessere, durch Scillaren bedingte Füllung an, es nimmt nur in 39,3 $\%$ ab und ist in 3,3 $\%$ unverändert.

Die mittleren Blutdruckwerte und der p. W. gehen fast parallel und ergeben überwiegend Steigerung. Wenn wir den kleinen $\%$ -Wert des Gleichbleibens noch einsetzen, ist die Steigerung so, dass sie $\frac{2}{3}$ beträgt und beim p. W. fast noch mehr ausmacht. (68,7 $\%$)

Die Frequenz ist am wenigsten verändert.

Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass das Scillaren die coronare Herzdurchblutung eher verbessert, die Zirkulationsgröße von Ventrikel und Carotis senkt. Widerstand und Drucke steigen. Die Wirkung ist also Einengung der Zirkulation bei gesteigertem Druck, Tonuszunahme.

Ebenso haben wir die Kreislaufänderungen, bezogen auf die einzelnen Injektionen, berechnet. Daraus ergibt sich Uebersichtstabelle 2.

Uebersichtstabelle 2

Prozentuale Veränderungen der Kreislaufgrößen, bezogen auf die einzelnen Scillaren-Injektionen.

1. Injektion

	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	11 (45,8 $\%$)	1 (4,2 $\%$)	12 (50 $\%$)
Car.-A. F. P.	11 (45,8 $\%$)	—	13 (54,2 $\%$)
Coronarsystem	11 (45,8 $\%$)	1 (4,2 $\%$)	12 (50 $\%$)

	+	0	—
Mittl. Bl. Dr. (Ventr.)	12 (50 %)	2 (8,4 %)	10 (42 %)
Mittl. Bl. Dr. (Car.)	13 (54,2 %)	—	11 (45,8 %)
Peripherer Widerst.	14 (58 %)	1 (4,2 %)	9 (37,8 %)
Frequenz	10 (42 %)	11 (45,4 %)	3 (12,6 %)

2. Injektion

	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	6 (24 %)	—	19 (76 %)
Car.-A. F. P.	5 (20 %)	2 (8 %)	18 (72 %)
Coronarsystem	16 (64 %)	1 (4 %)	8 (32 %)
Mittl. Bl. Dr. (Ventr.)	17 (68 %)	1 (4 %)	7 (28 %)
Mittl. Bl. Dr. (Car.)	17 (68 %)	1 (4 %)	7 (28 %)
Peripherer Widerst.	20 (80 %)	1 (4 %)	4 (16 %)
Frequenz	7 (28 %)	12 (48 %)	6 (24 %)

3. Injektion

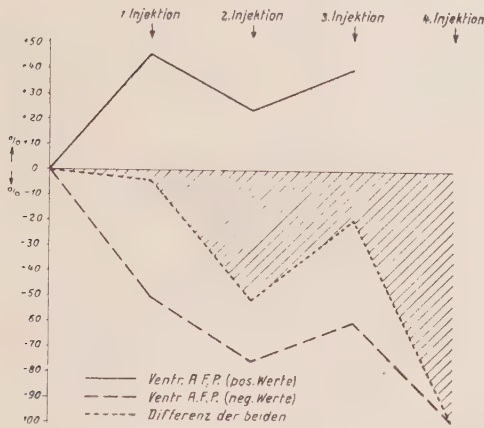
	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	4 (40 %)	—	6 (60 %)
Car.-A. F. P.	2 (20 %)	—	8 (80 %)
Coronarsystem	7 (70 %)	—	3 (30 %)
Mittl. Bl. Dr. (Ventr.)	9 (90 %)	—	1 (10 %)
Mittl. Bl. Dr. (Car.)	9 (90 %)	—	1 (10 %)
Peripherer Widerst.	6 (60 %)	—	4 (40 %)
Frequenz	2 (20 %)	4 (40 %)	4 (40 %)

4. Injektion

	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	—	—	2 (100 %)
Car.-A. F. P.	—	—	2 (100 %)
Coronarsystem	1 (50 %)	—	1 (50 %)
Mittl. Bl. Dr. (Ventr.)	2 (100 %)	—	—
Mittl. Bl. Dr. (Car.)	2 (100 %)	—	—
Peripherer Widerst.	2 (100 %)	—	—
Frequenz	2 (100 %)	—	—

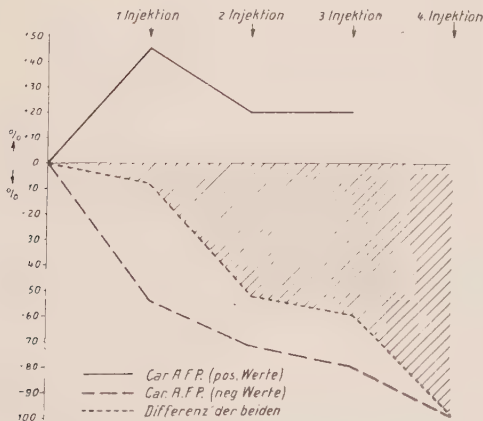
Wir geben diese Werte auch in Diagrammform wieder.

Prozentuale Veränderung des Ventr.-A.F.P. bezogen auf die einzelnen Injektionen



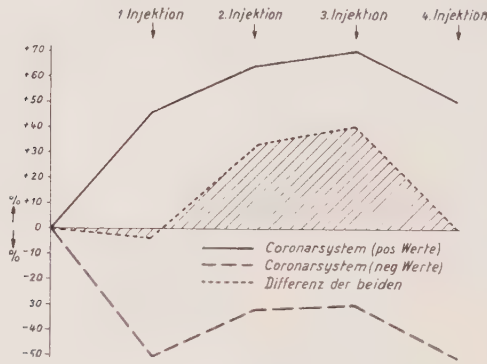
Das Ventr. A. F. P. ist nach der 1. Injektion in 42 % unverändert

Prozentuale Veränderung des Car.-A.F.P. bezogen auf die einzelnen Injektionen



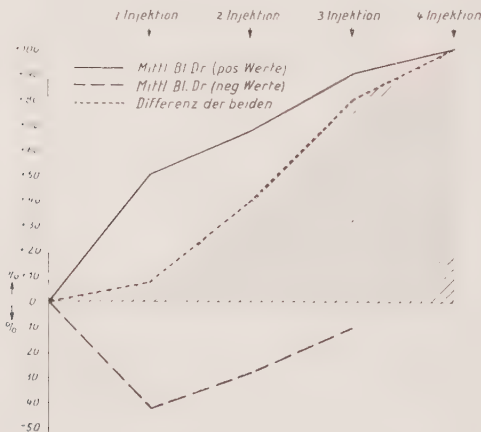
Das Car. A. F. P. ist nach der 2. Injektion in 8 % unverändert

Prozentuale Veränderung des Coronarsystems bezogen auf die einzelnen Injektionen



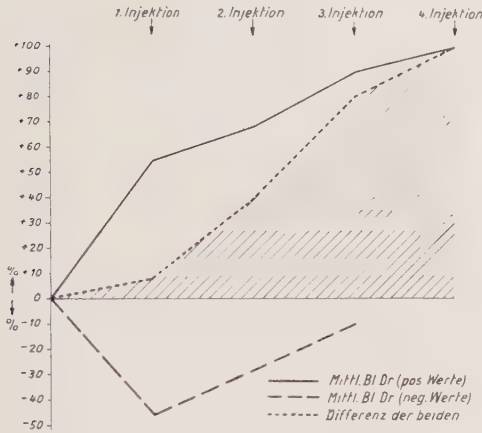
Das Coronarsystem ist nach der 1. Injektion in 4,2 %, nach der 2. Injektion in 4 % unverändert

Prozentuale Veränderung des mittl. Blutdruckes (Ventr.) bezogen auf die einzelnen Injektionen



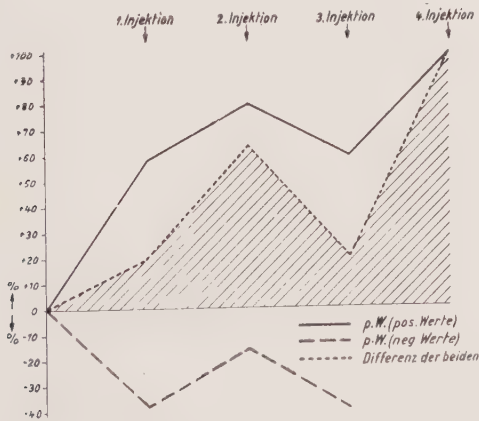
Der mittl. Bl. Dr. (Ventr.) ist nach der 1. Injektion in 8,4 %, nach der 2. Injektion in 4 % unverändert

Prozentuale Veränderung des mittl. Blutdruckes (Car.) bezogen auf die einzelnen Injektionen



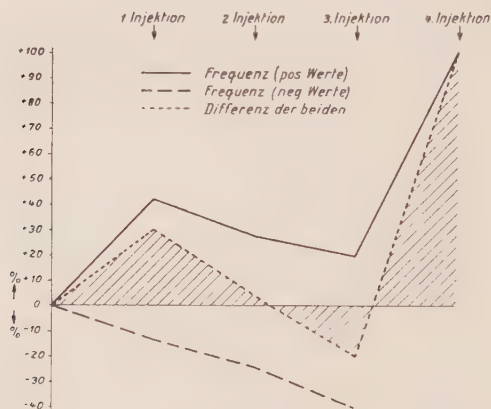
Der mittl. Blutdruck (Car.) ist nach der 2. Injektion in 4% unverändert

Prozentuale Veränderung des p.W. bezogen auf die einzelnen Injektionen



In p.W. ist nach der 1. Injektion in 4,2%, nach der 2. Injektion in 4% unverändert

Prozentuale Veränderung der Frequenz bezogen auf die einzelnen Injektionen



Die *Frequenz* ist nach der 1. Injektion in 45,4 %, nach der 2. Injektion in 48 % und nach der 3. Injektion in 40 % unverändert

Nach der *I. Injektion* sind, wie auch die Zahlenwerte zeigen, die Differenzen noch nicht bedeutend, wenn auch hier schon die Abnahme der A.F.P., die Zunahme des p.W. der Mitteldrucke und der Frequenz deutlich in Erscheinung tritt.

Nach der *II. Injektion* sind die Differenzen gross. Die A.F.P. stark minus, das Coronarsystem besser gefüllt; p.W. und Mitteldrucke überwiegend gesteigert. Frequenz gesteigert.

III. Injektion. Beide A.F.P. vorwiegend —, Coronarsystem Plusstrom; p.W. stark +. Mitteldruck beide stark +. Frequenz +.

IV. Injektion. Beide A.F.P. stark minus (in 100 %). Coronarsystem halb und halb (je 50 %). Mitteldrucke und p.W. in 100 % zunehmend, ebenso Frequenz.

Es war nicht eigentlich der Zweck unserer Untersuchung speziell auf die Toxizität als solche zu achten, da wir aber aus unserem Material schliessen müssen, dass diese gross ist, gehen wir kurz auf diese Frage ein. Rothlin gibt diese als Katzeneinheit

in mgr pro kg mit 0,181 für das Scillaren an. In seiner Arbeit 1940 ist nur die Einheit für Scillaren A mit 0,145 angegeben. Da unsere Katzen alle ca. 3 kg Gewicht haben, wäre 0,543 die minimal tödliche Dosis, bezogen auf die von Rothlin angegebenen Werte von Scillaren oder bei Einsetzen des Scillaren A = Wertes 0,435. Mit 0,5 ccm Scillaren = 0,25 aktiver Substanz haben wir somit weniger als die Hälfte des obigen Scillarenwertes appliziert. Trotzdem finden wir in einem Versuch schon nach einmaliger Injektion von nur 0,5 ccm Scillaren = 0,25 aktiver Substanz eine letale Wirkung, welche durch Adrenalin oder durch zentrale Stimulantia nicht aufzuhalten war. Dabei erfolgte der Herzstillstand in systolischer Kontraktur.

Tabelle des toxischen Verhaltens

Versuch	Exitus	nach injizierter Menge in ccm	Totale Menge in mg aktiver Substanz	
Versuch I	+	0,5 ccm	0,25 mg	
Versuch II	+	2 mal 0,5 ccm	0,5 mg	
Versuch III	+	0,25 ccm und 2 mal 0,5 ccm	0,625 mg	
Versuch IV	+	3 mal 0,25 ccm	0,375 mg	
Versuch V	+	einmal 0,25 ccm einmal 0,5 ccm	0,375 mg	
Versuch VI	--	2 mal 0,25 ccm	0,25 mg	(nach der 2. Injektion
Versuch VII	+	3 mal 0,25 ccm	0,375 mg	Gerinnung)
Versuch VIII	+	2 mal 0,2 ccm	0,2 mg	
Versuch IX	+	2 mal 0,2 ccm 2 mal 0,5 ccm	0,7 mg	
Versuch X	+	3 mal 0,2 ccm	0,3 mg	
Versuch XI	+	3 mal 0,2 ccm	0,3 mg	

ADRENALIN nach Scillaren

Besprechen wir zuerst die Diagramme; immer wurde dabei 0,1 mgr injiziert.

Diagramm III A:

Nach Adrenalin 0,1 mgr (Phase 4), der eine Scillareninjektion vorausging, nehmen Ventr.- und Car.A.F.P. ab und das Coronarsystem zeigt zuerst Einstrom, dann einen geringen Ausstrom.

Diagramm III B:

Der Blutdruck von Ventrikel und Carotis wird durch Adrenalin erhöht. Für Ventrikel $+150\%$ in Phase 4 und 150% in Phase 5; für Carotis $+180\%$ in Phase 4 und 160% in Phase 5. Der p. W. nimmt um ca. 80% zu. Die Frequenz ist nicht verändert.

Diagramm IV A:

Zwei Adrenalininjektionen (Phase 4 und 11). Jeder geht eine Scillareninjektion voraus. Sowohl nach der ersten, wie nach der zweiten Adrenalininjektion ist das Ventr.-A.F.P. erhöht, das Car.-A.F.P. erniedrigt. Daraus resultiert für das Coronarsystem ein gewaltiger Einstrom, max. $+120\%$ in Phase 11.

Diagramm IV B:

Beide Blutdrucke sinken, nach der ersten Adrenalininjektion (Phase 4) auf -50% , steigen aber schon in der nächsten Phase ganz rapid an und erreichen mit $+410$, resp. $+250\%$ in Phase 5, mit 250% , resp. $+170\%$ in Phase 6 *sehr* hohe Werte. Die zweite Adrenalininjektion lässt die Blutdrucke ebenfalls sehr in die Höhe schnellen, Phase 11 $+400\%$, resp. $+230\%$, Phase 12 $+280\%$, resp. 170% . In der letzten Adrenalinphase streben sie dem Normalwert zu. Der p. W. nimmt einen ähnlichen Verlauf, nur mit dem Unterschied, dass er nie negativen Wert

annimmt und nicht so stürmische Ausschläge zeigt. Die Frequenz ist anfangs nicht verändert, nach der zweiten Injektion aber leicht erniedrigt.

Diagramm VI A:

Hier nimmt das Car.-A. F. P. nach Adrenalin in Phase 5 rapid ab (-20%), um in der nächsten Phase bis auf -30% abzusinken. Auch in der nächsten Phase bleibt das Car.-A. F. P. unter dem Normalwert. Erst durch die darauffolgende Scillareninjektion erreichen wir positives Gebiet. Was das Ventr.-A. F. P. betrifft, bleibt es nach der Adrenalininjektion vorerst noch erhöht, das Ventr.-A. F. P. nähert sich langsam dem Normalwert. Erst in Phase 7 fällt es stark ab, -20% . Das Coronarsystem weist in den ersten zwei Phasen nach Adrenalin Einstrom auf, $+40\%$, fällt dann aber in der nächsten Phase plötzlich bis auf -15% hinunter.

Diagramm VI B:

Die Adrenalininjektion lässt beide Blutdrucke rasch ansteigen. Für den Ventrikel $+50\%$, für die Carotis $+75\%$. In Phase 6 sind beide Blutdrucke noch unverändert, erst in der darauffolgenden Phase nähern sie sich dem Normalwert. Aehnlich verhält sich der p. W., der in den zwei Phasen nach der Adrenalininjektion ansteigt, $+50\%$ in Phase 6, um sich in der nächsten Phase dem Normalwert zu nähern. Die Frequenz ist erhöht.

Diagramm VII A:

Nach Adrenalin in Phase 8 bleiben sowohl das Ventr.-A. F. P., wie auch das Car.-A. F. P. unter der Normalphase. Einzig das Coronarsystem steigt sofort nach der Adrenalininjektion steil an, $+45\%$ in Phase 8.

Diagramm VII B:

In diesem Versuch steigen beide Blutdrucke nach der Adrenalininjektion sehr steil an. Wir erhalten für die Carotis $+250\%$, für den Ventrikel $+190\%$ (Phase 8). In Phase 9 sinkt der mittlere Blutdruck der Carotis auf 50% , der des Ventrikels auf $+40\%$. Auch der p. W. steigt nach der Adrenalininjektion an,

- 100 % in Phase 8, in Phase 9 befindet es sich noch auf +95 %. Die Frequenz ist in Phase 8 unverändert, in Phase 9 erhöht.

Wie die Durchsicht sämtlicher Diagramme zeigt, wurde in einigen Versuchsreihen zwischen dem in Analyse befindlichen Stoffe vom Adrenalin (i. v. 0,1 mgr) Gebrauch gemacht. Im Beginn der Versuche hatten diese Adrenalininjektionen meist den Zweck, den Operationsschock zu überwinden, während im weitem Verlauf Adrenalin appliziert wurde, um eine eventuelle Beeinflussung der Kreislaufwirkung des untersuchten Stoffes durch Adrenalin festzustellen.

Diagramm IX A:

Das Amplitudenfrequenzprodukt des Ventrikels nimmt nach Adrenalin ständig ab und zwar gegen den Schluss hin immer mehr. Das Car.-A. F. P. dagegen weist zuerst Zunahme auf, dann sinkt es aber auch unter den Normalwert. Das Coronarsystem erleidet im ganzen nur geringe Veränderungen, teils im Sinne der Zu- wie der Abnahme.

Diagramm IX B:

Adrenalin führt stets zur Zunahme des Ventrikel- und Carotisdruckes, die gegen den Schluss hin erheblich verstärkt wird (Phase 14 +190 % bei der Carotis, +150 % beim Ventrikel). Nach jeder Zunahme erfolgt wieder Abnahme. Die Blutdrucke sinken nie unter den Normalwert. Auch der p. W. zeigt immer Anstieg. Nur bei der ersten Messung bleibt er schwach unter dem Normalwert. Die Frequenz ist zuerst unverändert, dann erhöht.

Diagramm XI A:

Nach Adrenalin nehmen die Amplitudenfrequenzprodukte von Ventrikel und Carotis ab. Das Coronarsystem weist einmal Aus-, das andere Mal Einstrom auf.

Diagramm XI B:

Beide Blutdrucke verlaufen genau parallel. Nach der Injektion von Adrenalin steigen sie enorm an (+140 % Phase 8), um dann aber wieder ebenso schnell gegen den Normalwert abzusinken. Daraufhin erfolgt wieder ganz schwacher Anstieg. Der p. W. verläuft gleichsinnig, nur nicht so heftig. Die Frequenz ist erniedrigt.

Uebersichtstabelle 3

Vergleiche Diagramm III, IV, VI, VII, IX, XI A und B.
Verhalten des Kreislaufes nach i. v. Injektionen von 0,1 mgr.
Adrenalin nach vorausgegangener Applikation von 0,2—0,5 ccm
Scillaren.

Reine Adrenalinwirkung

(Nach der Gesamtzusammenstellung von Mina Grob)

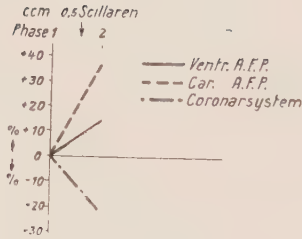
Adrenalinphasen nach Scillaren

	+	0	—	+	0	—
Ventr.-A. F. P.	41,2%	—	58,8%	9 (39 %)	—	14 (61 %)
Car.-A. F. P.	45,8%	—	54,2%	3 (13 %)	—	20 (87 %)
Coronarsystem	54,2%	—	45,8%	16 (70 %)	—	7 (30 %)
Mittl. Bl. Dr. (Ventrikel)	75,6%	18,3%	6,1%	22 (95,6 %)	—	1 (4,4 %)
Mittl. Bl. Dr. (Carotis)	77,1%	16,8%	6,1%	22 (95,6 %)	—	1 (4,4 %)
Peripherer Widerst.	64,1%	35,9%	—	21 (91,3 %)	—	2 (8,7 %)
Frequenz				9 (39 %)	11 (48 %)	3 (13 %)

Vergleichen wir zuerst die Ergebnisse der Adrenalininjektion mit der Scillarenübersicht total (Tabelle Seite 14). Dabei finden wir die Ventr.-A. F. P. kaum different. Die Car.-A. F. P. dagegen weisen eine auffallende Abnahme, nämlich 87 %, statt 67,2 % (rein Scillaren) auf. Damit parallel geht der p. W., der in 91,3 % zunimmt, statt nur in 68,7 % bei Scillaren allein. Ebenso ist durch Adrenalin der Coronarzustrom stark steigend. Die beiden Mitteldrucke steigen sehr stark an, in viel stärkerem Ausmass wie bei Scillaren. Beide 95,6 %, statt 63,9 %, resp. 67,2 %. Scillaren sensibilisiert also die Adrenalinwirkung und steigert diese. Ein Umstand, der therapeutisch in Betracht zu ziehen ist, bei Applikation in Kombination von Scillaren mit Adrenalin oder adrenalinähnlichen Körpern, speziell auch bei event. Scillarenintoxikation.

Vergleichen wir die reine Adrenalinwirkung mit derselben nach Scillaren. Auch hier finden sich deutliche Unterschiede. Während das Ventr.-A. F. P. fast gleich ist, nimmt das Car.-A. F. P. sehr stark und viel intensiver als bei Adrenalin allein ab, der p. W. und die Mitteldrucke von Ventrikel und Carotis steigen bedeutend an, fast 100 %. Das Coronarsystem erhält ebenfalls einen gesteigerten Zustrom, auch hier können wir dieselbe Steigerung, resp. Sensibilisierung konstatieren.

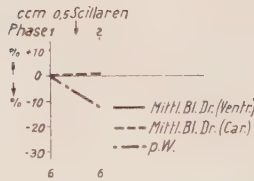
Diagramm I A



Phase 2: Das Ventr.-A.F.P. und das Car.-A.F.P. zeigen vermehrten Zu-
strom, das Coronarsystem dagegen vermehrten Abstrom.

Nach dieser einzigen Scillareninjektion von 0,5 ccm tritt Exitus ein.

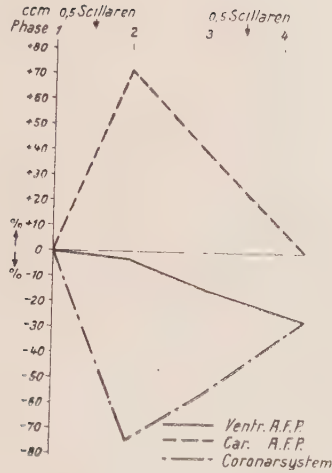
Diagramm I B



Phase 2: Die beiden mittleren Blutdrucke verhalten sich genau gleich, d. h.
sie verändern sich sozusagen nicht. Der periphere Widerstand nimmt
ab.

Die Frequenz ist unverändert.

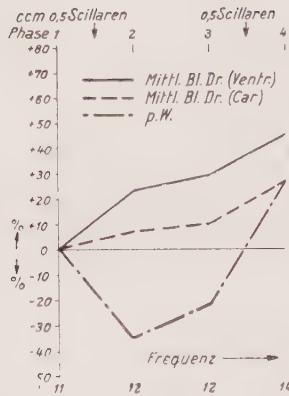
Diagramm II A



Phase 2: Die Injektion von 0,5 ccm Scillaren bewirkt folgende Veränderungen: Kräftiges Ansteigen des Car.-A. F. P., schwaches Kleinerwerden des Ventr.-A. F. P. und dadurch gewaltiger Ausstrom aus den Kranzarterien.

Phase 3—4: Relative Abnahme des Car.-A. F. P. bis zur Normalphase, weiteres Abfallen des Ventr.-A. F. P., sodass wir für das Coronarsystem eine relative Zunahme erhalten.
Auch hier treten nach der letzten Phase toxische Erscheinungen auf, welche die Katze nicht mehr überwinden kann.

Diagramm II B



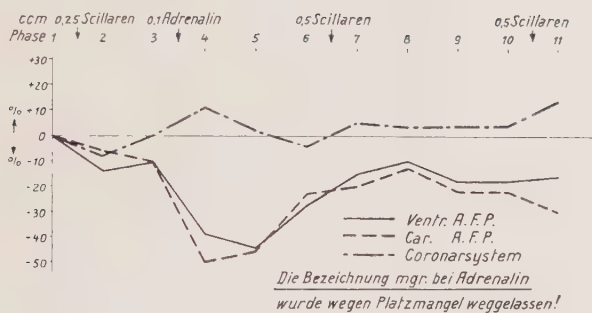
Phase 2: Die Scillareninjektion bewirkt ein Ansteigen der Blutdrucke, sowie ein Abfallen des peripheren Widerstandes.

Phase 3—4: Die Blutdrucke steigen weiter, beim peripheren Widerstand bemerken wir eine relative Zunahme (Phase 3).

Phase 4: Die zweite Scillareninjektion von 0,5 ccm lässt den peripheren Widerstand plötzlich ansteigen. Die Blutdrucke behalten ihre ansteigende Eigenschaft bei.

Die Frequenz ist erhöht.

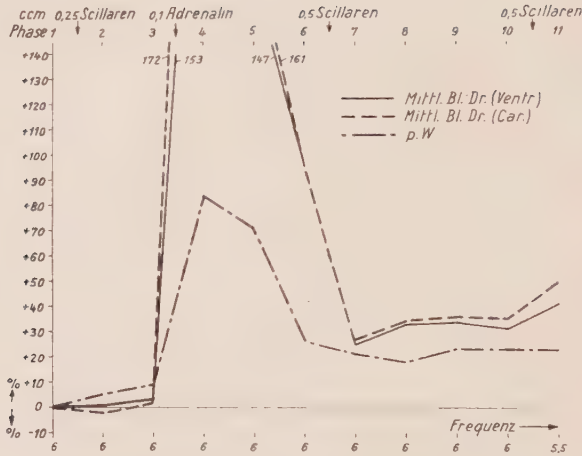
Diagramm III A



- Phase 2: Der Ausschlag aller drei Komponenten ist schwach negativ.
- Phase 3: Ventr.- und Car.-A. F. P. sind um die gleichen Werte vermindert. Das Coronarsystem hat den Normalwert wieder erreicht.
- Phase 4: Nach Adrenalin fallen Ventr.- und Car.-A. F. P. rapid ab, wogegen das Coronarsystem ansteigt.
- Phase 5: Ventr.- und Car.-A. F. P. wenig verändert. Das Coronarsystem strebt wieder dem Normalwert zu.
- Phase 6: Hier finden wir dieselben Verhältnisse wie in Phase 1, wo alle drei Grössen negative Werte aufweisen. Das Coronarsystem aber nur ganz gering.
- Phase 7—11: Bei den nun sämtlichen folgenden Phasen treten keine grösseren Schwankungen mehr auf. Das Ventr.- und Car.-A. F. P. sind ständig verkleinert. Das Coronarsystem weist schwachen Einstrom auf.

Nach der letzten Scillareninjektion tritt Exitus ein.

Diagramm III B



Phase 2: Grosse Schwankungen treten hier nicht auf. Der mittlere Blutdruck des Ventrikels verändert sich nicht. Der Blutdruck der Carotis verkleinert sich ganz wenig. Der periphere Widerstand vergrössert sich gering.

Phase 3: Hier erreichen alle drei Grössen positive Werte.

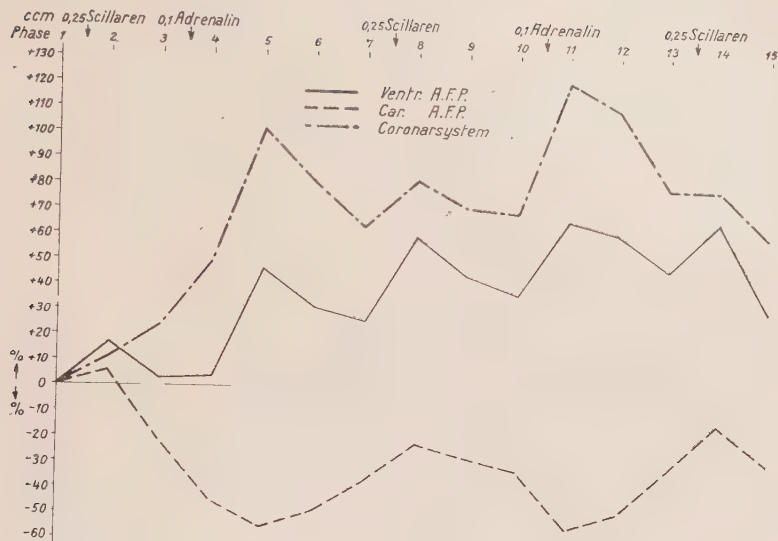
Phase 4: Die Adrenalininjektion bewirkt ein enormes Ansteigen, sowohl der Blutdrucke, wie des peripheren Widerstandes.

Phase 5: Die Werte haben sich gegenüber Phase 4 nur unwesentlich verringert.

Phase 6—7: Alle drei Grössen streben dem Normalwert zu.

Phase 8—11: Es folgen nur noch unbedeutende Veränderungen.
Die Frequenz ist während des ganzen Verlaufes, ausgenommen in der letzten Phase, immer gleich.

Diagramm IV A



Phase 2: Die Amplitudenfrequenzprodukte wie das Coronarsystem nehmen zu.

Phase 3: Das Car.-A. F. P. fällt ziemlich stark ab. Das Ventr.-A. F. P. ist im Begriff den Wert der Normalphase zu erreichen, sodass das Coronarsystem Einstrom erfährt.

Phase 4: Hier erfolgt eine Adrenalininjektion von 0,1 mgr. Das Car.-A. F. P. dagegen fällt noch mehr ab, sodass das Coronarsystem noch einen stärkeren Einstrom erfährt.

Phase 5: Hier treffen wir ähnliche Verhältnisse an wie in Phase 4, einzig mit dem Unterschied, dass das Ventr.-A. F. P. zunimmt. Das Coronarsystem nimmt stark zu.

Phase 6—7: Die Ausschläge aller drei Größen vermindern sich.

Phase 8: Nach einer Scillareninjektion von 0,25 ccm steigen das Ventr.-A. F. P. und das Coronarsystem wieder an. Das Car.-A. F. P. nähert sich noch mehr dem Normalwert.

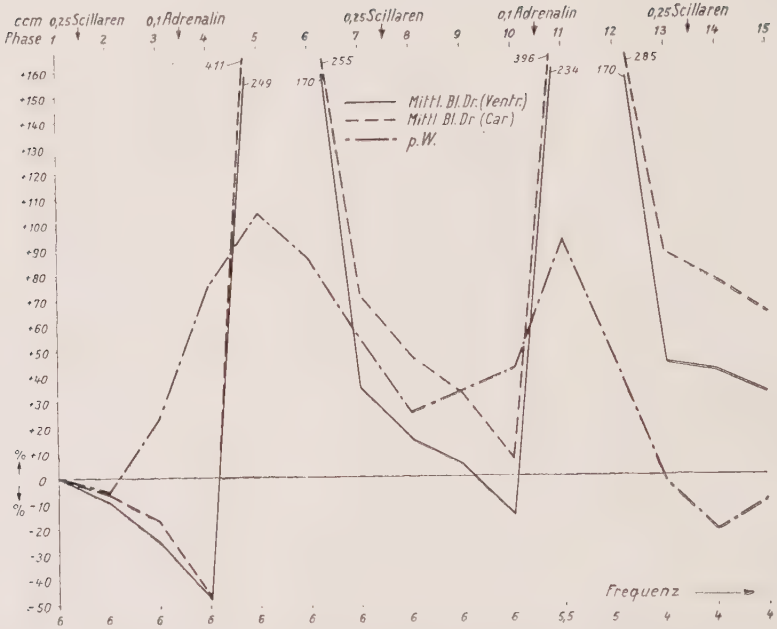
Phase 9—10: Die Werte des Ventr.-A. F. P. und des Coronarsystems gehen leicht zurück, die des Car.-A. F. P. werden wieder stärker negativ. Coronarsystem bleibt gleich.

Phase 11: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Ventr.-A. F. P. und Coronarsystem steigen wieder an, wogegen das Car.-A. F. P. noch mehr absinkt. Das Coronarsystem stark positiv.

Phase 12—15: Diese drei Phasen kennzeichnen sich dadurch aus, dass sie alle dem Normalwerte zusteuern. Einzig das Car.-A. F. P. fällt in der letzten Phase wieder stärker ab.

Auch hier tritt nach der dritten und letzten Scillareninjektion Exitus ein.

Diagramm IV B



Phase 2: Nach der ersten Scillareninjektion nehmen die Blutdrucke und der periphere Widerstand gleichsinnig ab.

Phase 3: Diese Phase ist gekennzeichnet einerseits durch Zunahme des peripheren Widerstandes, andererseits durch Abnahme der beiden Blutdrucke.

Phase 4: Hier treffen wir dieselben Verhältnisse an wie in Phase 3, nur haben sich die Ausschläge verstärkt.

Phase 5: Die in Phase 4 erfolgte Injektion von 0,1 Adrenalin hat ein ganz gewaltiges Ansteigen der Blutdrucke zur Folge. Auch der periphere Widerstand nimmt ständig zu, ohne das Ausmass der Blutdrucke zu erreichen.

Phase 6: Das Bild gegenüber der vorhergehenden Phase nur unwesentlich geändert.

Phase 7—10: Die Blutdrucke nähern sich wieder dem Normalwert, wobei der Blutdruck der Carotis schwach unter I sinkt. Diese Abflachung ist als Ursache der in Phase 8 erfolgten Scillareninjektion zu betrachten. Auch der periphere Widerstand strebt dem Normalwert zu.

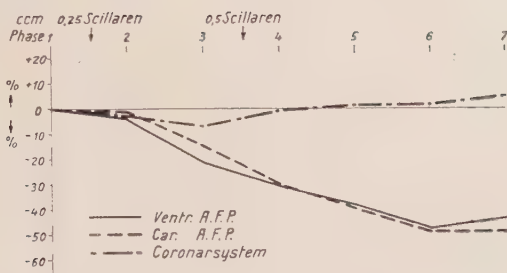
Phase 11: 0,1 mgr Adrenalin hat dieselben Verhältnisse verursacht wie in Phase 5. Enormes Ansteigen beider Blutdrucke, sowie weniger starke Zunahme des peripheren Widerstandes.

Phase 12: Unbedeutende Verschiebung im Vergleich zu Phase 11.

Phase 13—15: Der periphere Widerstand sinkt unter den des Normalwertes. Die Blutdrucke flachen sich ab.

Die Frequenz zeigt Tendenz zur Verlangsamung.

Diagramm V A



Phase 2: Nach 0,25 ccm Scillaren.

Alle drei Komponenten verändern sich nur schwach im negativen Sinne.

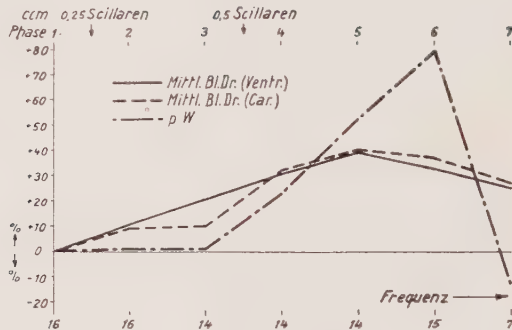
Phase 3: Auch jetzt verhalten sich alle gleich, d. h. sie nehmen noch stärker ab.

Phase 4: Diese zweite Scillareninjektion konnte das Coronarsystem in dem Sinne beeinflussen, dass es den Normalwert erreicht. Die beiden Amplitudenfrequenzprodukte fallen weiter ab.

Phase 5—7: Wesentliche Aenderungen treten nicht mehr auf. Die Coronargefäße erhalten minimalen Einstrom, wogegen die Amplitudenfrequenzprodukte weiter abnehmen.

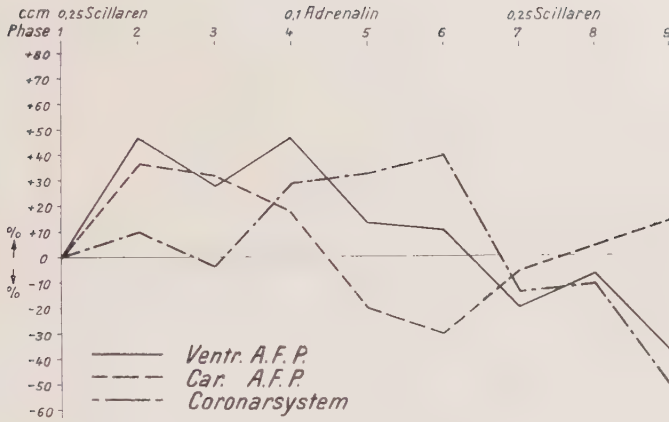
Die dritte Scillareninjektion konnte nicht mehr gemessen werden, da sich bereits toxische Einflüsse bemerkbar machen und daher grosse Unregelmässigkeiten der Kurve auftreten. Nachfolgende Injektionen von Coramin und Coffein konnten die toxische Wirkung nicht mehr aufheben.

Diagramm V B



- Phase 2—3: Diese beiden Phasen sind gekennzeichnet durch Ansteigen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand ist sozusagen unverändert.
- Phase 4—6: Eine zweite Scillareninjektion von 0,5 ccm beeinflusst die Geschehnisse insofern, dass der periphere Widerstand plötzlich ansteigt, die Blutdrucke ebenfalls bis Phase 5 stetig zunehmen, um hier ihren höchsten Wert zu erreichen.
- Phase 7: Rapides Abfallen des peripheren Widerstandes unter den Normalwert und Annäherung der beiden Blutdrucke an die Normalphase sind die Merkmale dieser Phase.
Die Frequenz ist erniedrigt.

Diagramm VI A



Phase 2: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Geringer Einstrom ins Coronarsystem. Stärkeres Anschwellen der Amplitudenfrequenzprodukte.

Phase 3: Die Amplitudenfrequenzprodukte verändern sich nur unwesentlich. Im Coronarsystem tritt an Stelle des Zuflusses der Abfluss.

Phase 4: Es sind wieder alle drei Grössen positiv.

Phase 5: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Fast unverändertes Verhalten des Coronarsystems. Relative Abnahme des Ventr.-A. F. P. Ziemlich starkes Absinken des Car.-A. F. P. unter die Normalphase.

Phase 6: Gegenüber Phase 5 keine wesentlichen Aenderungen.

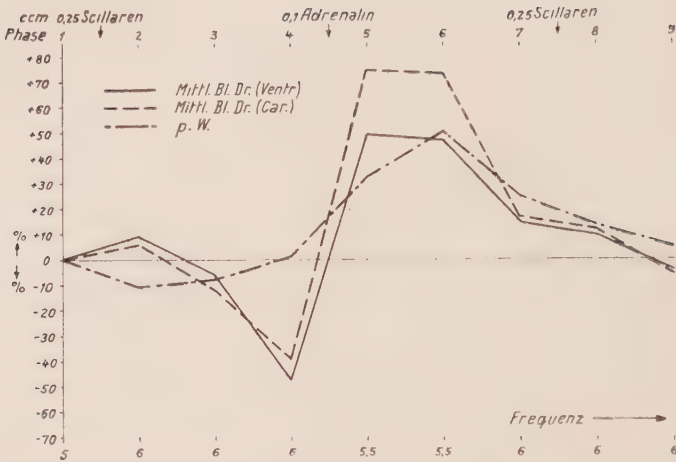
Phase 7: Alle drei Faktoren gelangen unter den Normalwert.

Phase 8: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Car.-A. F. P. nimmt ganz schwach zu. Ventr.-A. F. P. und Coronarsystem verändern sich kaum.

Phase 9: Stärkeres Ansteigen des Car.-A. F. P., stärkeres Sinken von Ventr.-A. F. P. und des Coronarsystems.

Der Versuch musste wegen Gerinnung abgebrochen werden.

Diagramm VI B



Phase 2: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Abnahme des peripheren Widerstandes, geringe Zunahme der beiden Blutdrucke.

Phase 3: Die Diagrammlinien aller drei Werte treffen sich bei ca. -10% .

Phase 4: Weiteres Absinken der Blutdrucke. Der periphere Widerstand erreicht den Normalwert.

Phase 5: Injektion von 0,1 Adrenalin. Enormer Anstieg bei beiden Blutdrucke, weniger stürmisch beim peripheren Widerstand.

Phase 6: Die Blutdrucke verändern sich nicht. Der periphere Widerstand nimmt immer noch zu.

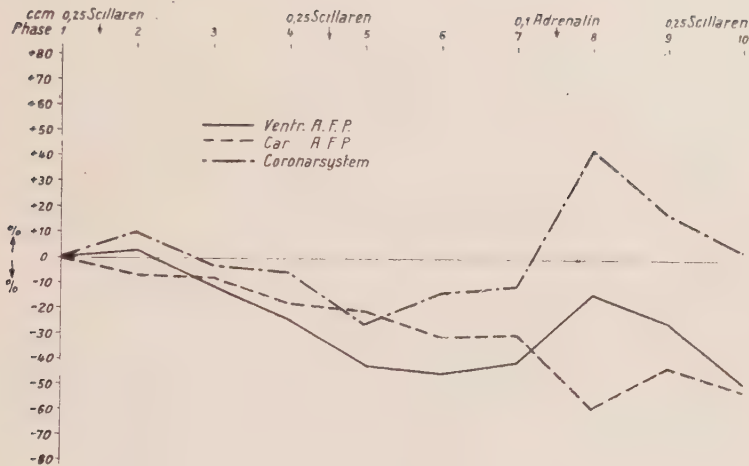
Phase 7: Relatives Abnehmen aller drei Grössen auf nahezu dieselbe Höhe.

Phase 8: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Weiteres Abflachen aller drei Grössen.

Phase 9: Die Blutdrucke gelangen leicht unter, der periphere Widerstand leicht über die Normalphase.

Die Frequenz ist in allen Phasen erhöht.

Diagramm VII A



Phase 2: 0,25 ccm Scillaren. Das Ventr.-A. F. P. nimmt ein wenig zu, das Car.-A. F. P. dagegen ab, sodass für das Coronarsystem ein Zufluss entsteht.

Phase 3—7: Sämtliche drei Komponenten werden negativ und verbleiben dort ohne sich grösseren Veränderungen zu unterziehen. Auch die Injektion von 0,25 ccm Scillaren in Phase 5 kann nicht entscheidend in die Geschehnisse eingreifen.

Phase 8: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Einstrom ins Coronarsystem, vermehrte Abnahme des Car.-A. F. P. und relative Zunahme des Ventr.-A. F. P.

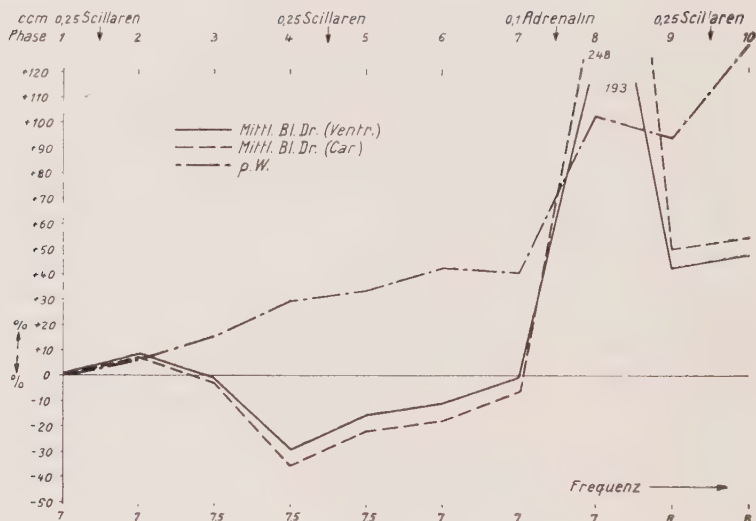
Phase 9: Relative Abnahme des Coronarsystems und Ventr.- A. F. P. Relative Zunahme des Car.-A. F. P.

Phase 10: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Der Einstrom ins Coronarsystem geht langsam zu Ende. Weitere Abnahme der Amplitudenfrequenzprodukte.

Anschliessend an Phase 10 treten solche Unregelmässigkeiten auf, dass mit den Messungen nicht mehr weitergefahren werden konnte.

Schlussendlich tritt Exitus ein.

Diagramm VII B



Phase 2: Die Injektion von 0,25 ccm Scillaren bewirkt ein Ansteigen aller drei Grössen um dieselben Prozentwerte.

Phase 3: Während der periphere Widerstand weiter zunimmt, fallen beide Blutdrucke etwas unter den Normalwert.

Phase 4: Die Blutdrucke fallen immer noch, der periphere Widerstand steigt.

Phase 5—7: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Relative Zunahme der Blutdrucke bis nahe unter die Normalphase. Der periphere Widerstand steigt.

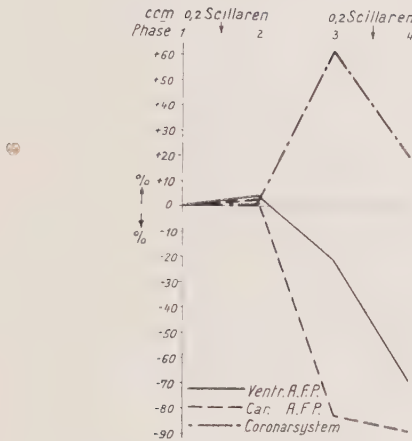
Phase 8: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Mächtiger Anstieg der beiden Blutdrucke. Ebenfalls ziemlich starker Anstieg des peripheren Widerstandes.

Phase 9: Relative Abnahme aller drei Grössen.

Phase 10: Injektion von 0,25 ccm Scillaren. Anstieg aller drei Werte.

Die Frequenz ist in der Mehrzahl der Fälle erhöht.

Diagramm VIII A



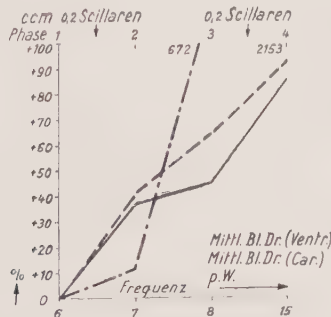
Phase 2: Die Veränderungen aller drei Komponenten verlaufen nahezu parallel. Sie weisen unbedeutende Zunahme auf.

Phase 3: Die beiden Amplitudenfrequenzprodukte sinken rapid unten den Normalwert, wobei die Abnahme des Car.-A.F.P. die des Ventr.-A.F.P. um ein vielfaches übertrifft. Dadurch erhalten die Kranzarterien einen gewaltigen Einstrom.

Phase 4: Die beiden Amplitudenfrequenzprodukte sinken rapid unter den das Ventr.-A.F.P. nähert sich dem Car.-A.F.P., sodass der Coronareinstrom sich abflacht.

Nach Phase 4 treten starke Unregelmässigkeiten im Kurvenverlauf ein.

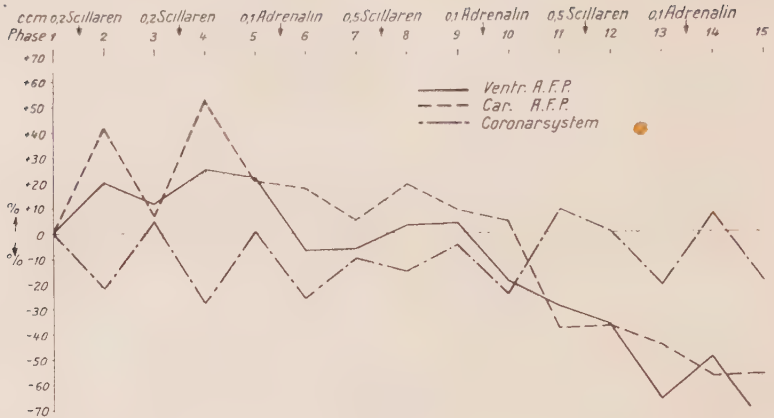
Diagramm VIII B



Phase 2—4: Die beiden Blutdrucke sind in ständiger Zunahme begriffen. Der periphere Widerstand steigt zuerst nur schwach, erreicht aber in Phasen 3 und 4 ein ungeheures Ausmass.

Die Frequenz ist erhöht.

Diagramm IX A



Phase 2: 0,2 ccm Scillaren. Es ergibt sich: Zunahme beider Amplitudenfrequenzprodukte, Abnahme beim Coronarsystem.

Phase 3: Relative Abnahme der Frequenzprodukte, schwacher Einstrom beim Coronarsystem.

Phase 4: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Zunahme sowohl des Car.-A. F. P. als auch des Ventr.-A. F. P. Ausstrom aus dem Coronarsystem.

Phase 5: Relative Abnahme beider Amplitudenfrequenzprodukte. Der Wert des Coronarsystems wird gleich dem der Normalphase.

Phase 6: 0,1 mgr Adrenalin. Relative Abnahme des Car.-A. F. P., wirkliche Abnahme des Ventr.-A. F. P., daraus erfolgt wieder Ausstrom aus dem Coronarsystem.

Phase 7: Unwesentliche Veränderung gegenüber Phase 6.

Phase 8: Injektion von 0,5 ccm Scillaren. Die Verhältnisse haben sich unbedeutend verändert. Einzig das Ventr.-A. F. P. ist wieder positiv geworden.

Phase 9: Unwesentliche Veränderung gegenüber Phase 8.

Phase 10: 0,1 mgr Adrenalin. Ventr.-A. F. P. und Coronarsystem fallen ab. Car.-A. F. P. immer noch schwach positiv.

Phase 11: Plötzlich starker Abfall des Car.-A. F. P. Ebenso fällt das Ventr.-A. F. P. weiter ab, aber nicht so tief wie das Car.-A. F. P. Daraus resultiert: Kleiner Einstrom in die Kranzarterien.

Phase 12: Injektion von 0,5 ccm Scillaren. Unbedeutende Verschiebungen gegenüber Phase 11. Das Coronarsystem nähert sich dem Normalwert.

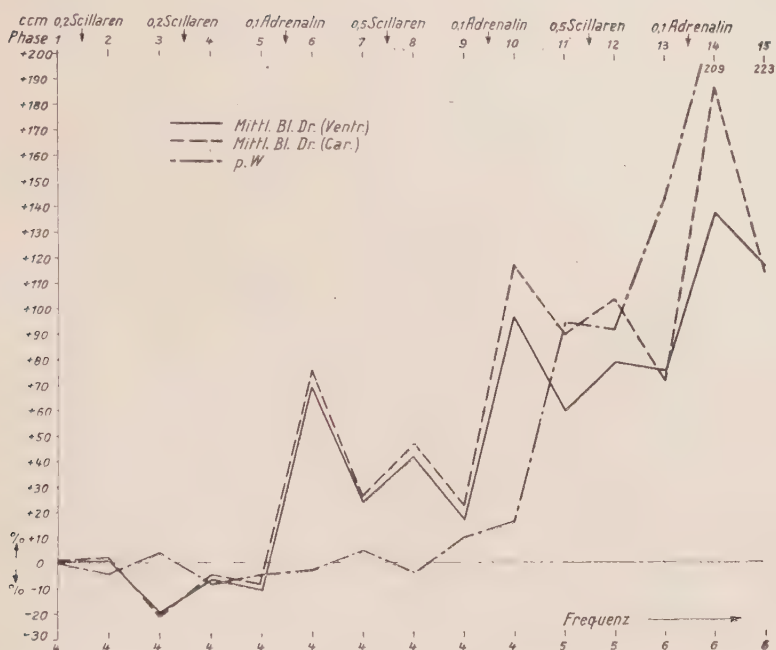
Phase 13: Abfallen aller drei Grössen.

Phase 14: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Weiteres Abfallen des Car.-A. F. P., relatives Ansteigen des Ventr.-A. F. P. Geringer Einstrom in das Coronarsystem.

Phase 15: Abfallen aller drei Werte.

Anschliessend an die letzte ausgemessene Phase tritt Exitus ein.

Diagramm IX B



Phase 2: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Die beiden mittleren Blutdrucke verändern sich kaum. Ebenso der periphere Widerstand, der ein klein wenig abnimmt.

Phase 3: Paralleles Abfallen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand nimmt zu.

Phase 4: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Alle drei Komponenten treffen sich zwischen -5% und -10% .

Phase 5: Unwesentliche Veränderung gegenüber Phase 4.

Phase 6: 0,1 mgr Adrenalin. Plötzlich starker Anstieg beider Blutdrucke. Der periphere Widerstand ist unbedeutend verändert.

Phase 7: Relatives Abfallen der Blutdrucke. Ansteigen des peripheren Widerstandes.

Phase 8: Injektion von 0,5 ccm Scillaren. Ansteigen der Blutdrucke. Abfallen des peripheren Widerstandes.

Phase 9: Die beiden Blutdrucke nähern sich dem Normalwert. Der periphere Widerstand nimmt zu.

Phase 10: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Kräftiges Ansteigen der Blutdrucke. Leichtes Grösserwerden des peripheren Widerstandes.

Phase 11: Relatives Abfallen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand vergrössert sich stark.

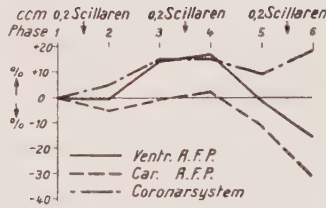
Phase 12: Injektion von 0,5 ccm Scillaren. Ansteigen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand bleibt unverändert.

Phase 13: Relatives Abfallen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand nimmt zu.

Phase 14: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Stürmisches Ansteigen der Blutdrucke. Der periphere Widerstand nimmt einen überaus grossen Wert an.

Phase 15: Abflachen der Werte der beiden Blutdrucke. Der periphere Widerstand immer noch enorm vergrössert. Die Frequenz ist eher erhöht.

Diagramm X A



Phase 2: Nach 0,2 ccm Scillaren verändert sich das A. F. P. des Ventrikels ganz minim, das der Carotis wird ein wenig kleiner. Dagegen weist das Coronarsystem Einstrom auf.

Phase 3: Ventr.-A. F. P. und Coronarsystem steigen an. Car.-A. F. P. erreicht den Normalwert.

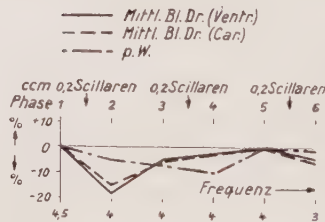
Phase 4: Die zweite Scillareninjektion verursacht keine grossen Veränderungen. Einzig das Car.-A. F. P. wird schwach positiv.

Phase 5: Das Coronarsystem weist immer noch Einstrom auf. Das Ventr.-A. F. P. fällt zum Normalwert ab. Das Car.-A. F. P. nimmt ab.

Phase 6: Jetzt nimmt ausser dem Car.-A. F. P. noch das Ventr.-A. F. P. ab. Das Coronarsystem steigt an.

Auch hier tritt nach der sechsten Phase Exitus ein.

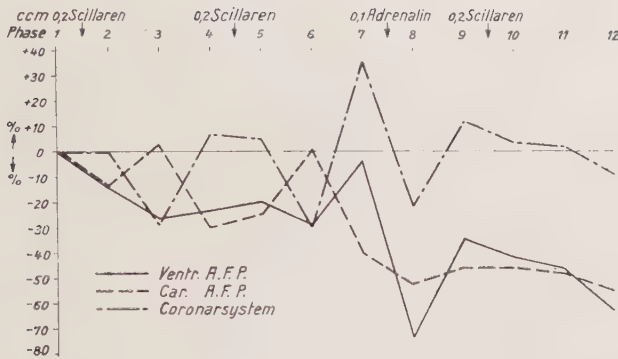
Diagramm X B



Phase 2—6: Alle drei Grössen sind bis Phase 5 stets vermindert. In Phase 5 erreichen alle drei den Normalwert, um in Phase 6 wieder schwach negativ zu werden.

Die Frequenz ist verlangsamt.

Diagramm XI A



Phase 2: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Ventr.-A. F. P. und Car.-A. F. P. nehmen ab. Das Coronarsystem bleibt unverändert.

Phase 3: Das Ventr.-A. F. P. fällt weiter ab. Das Car.-A. F. P. wird schwach positiv. Das bewirkt für das Coronarsystem ein Ausstrom.

Phase 4: Hier werden die Verhältnisse wieder umgekrempelt. Ventr.-A. F. P. bleibt gleich, das Car.-A. F. P. sinkt tief unter die Normalphase. Dadurch resultiert für das Coronarsystem ein Zufluss.

Phase 5: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Die drei Grössen haben sich im Vergleich zu Phase 4 nur unbedeutend verändert.

Phase 6: Aehnliche Daten wie in Phase 3. Das Ventr.-A. F. P. bleibt ungefähr gleich. Das Car.-A. F. P. erreicht den Normalwert, sodass für die Kranzarterien ein Abfluss eintritt.

Phase 7: Relatives Ansteigen des Ventr.-A. F. P. bis nahe unter die Normalphase. Starkes Absinken des Car.-A. F. P. Dafür Einstrom für das Coronarsystem.

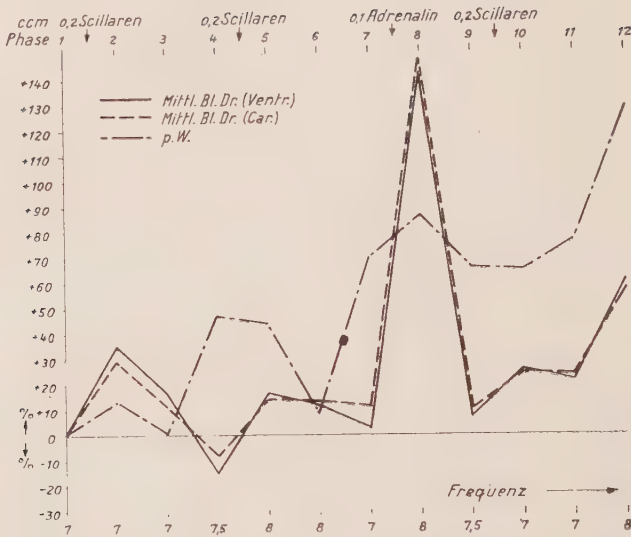
Phase 8: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Alle drei Grössen sinken unter den Wert der Normalphase.

Phase 9: Die beiden Amplitudenfrequenzprodukte bleiben immer noch tief unter der Normalphase. Das Coronarsystem weist Einstrom auf.

Phase 10—12: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Das Ventr.-A. F. P. und Car.-A. F. P. verändern sich kaum. Das Coronarsystem weist am Schlusse Ausstrom auf.

Starke Unregelmässigkeiten in der Kurve lassen weitere Messungen nicht zu. Schlussendlich geht die Katze am Versuch zugrunde.

Diagramm XI B



Phase 2: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Alle drei Werte verändern sich im positiven Sinne.

Phase 3: Relative Abnahme der Blutdrucke, ebenso des peripheren Widerstandes, wobei letzterer den Normalwert erreicht.

Phase 4: Abfallen der Blutdrucke. Ansteigen des peripheren Widerstandes.

Phase 5: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Der periphere Widerstand bleibt gleich. Die mittleren Blutdrucke nehmen zu.

Phase 6: Alle drei Werte treffen sich ungefähr bei der +10 % Marke.

Phase 7: Starkes Ansteigen des peripheren Widerstandes. Die Blutdrucke verändern sich unwesentlich.

Phase 8: Injektion von 0,1 mgr Adrenalin. Durch diese Injektion schnellen die beiden Blutdrucke in die Höhe. Weiteres Ansteigen des peripheren Widerstandes.

Phase 9: Die Blutdrucke nähern sich rasch wieder dem Ausgangswerte. Relatives Zurückgehen des peripheren Widerstandes.

Phase 10—12: Injektion von 0,2 ccm Scillaren. Ansteigen sowohl der Blutdrucke, wie des peripheren Widerstandes.

Die Frequenz ist erhöht.

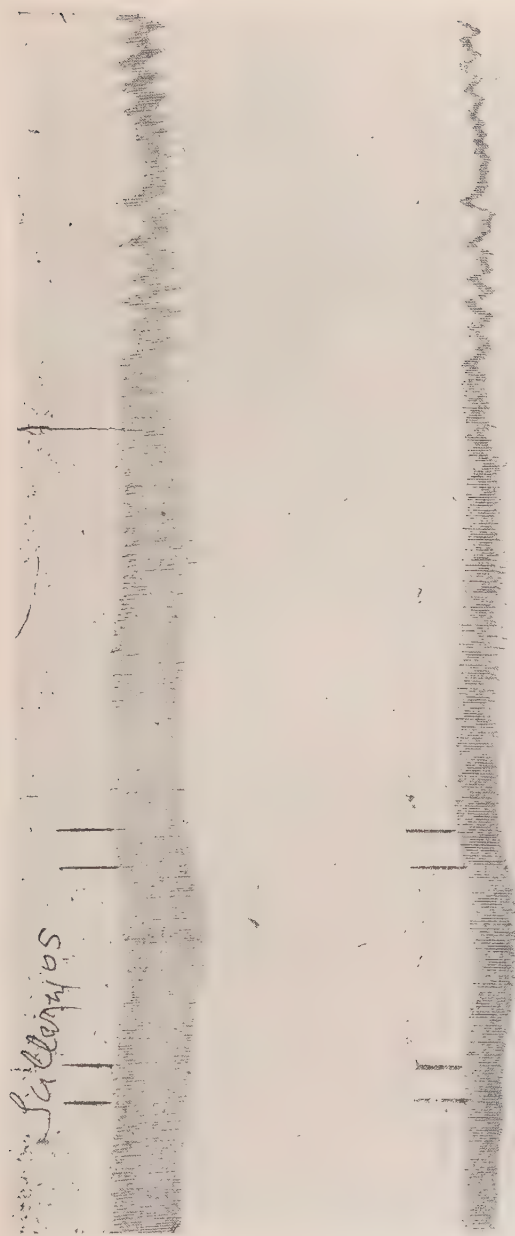


Abb. I. Beispiel für hohe Dosierung. Bei der Marke erhält die Katze (3200 gr Gewicht) 0,5 ccm = 0,25 mgr aktiver Substanz Scillaren
Vergl. Diagramm I.

Scillar. 0,25
1129

Scillar. 0,5 1134

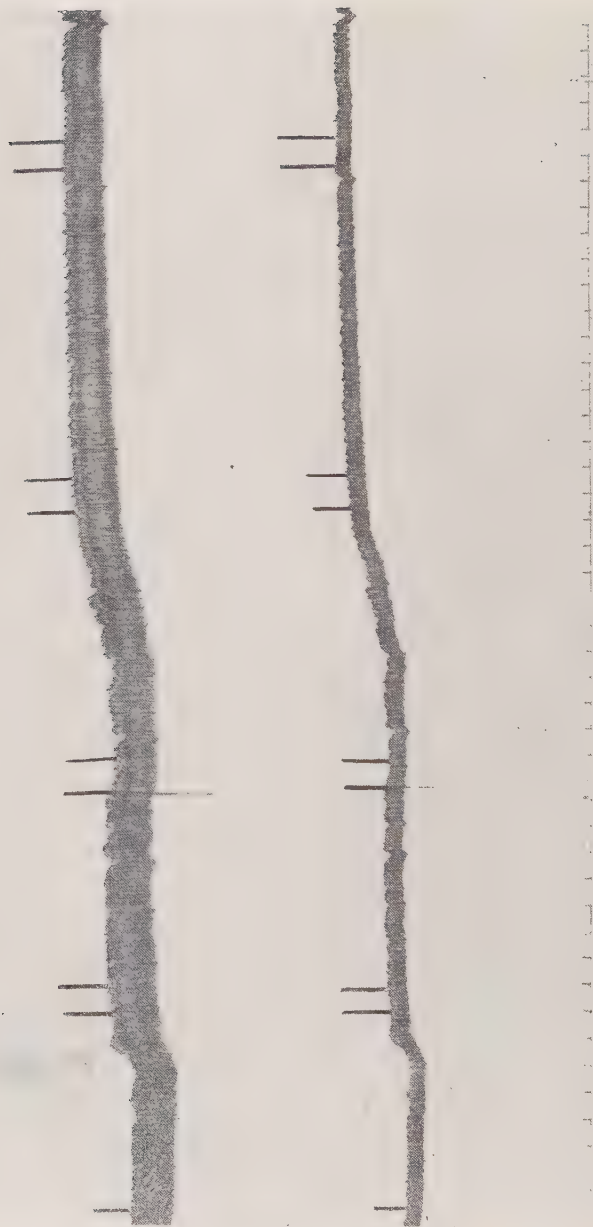


Abb. II. Injektion von einmal 0,25 ccm und einmal 0,5 ccm Scillaren. Katzen-
gewicht 3800 gr.

0,25 Scillaren
440

85,07
45

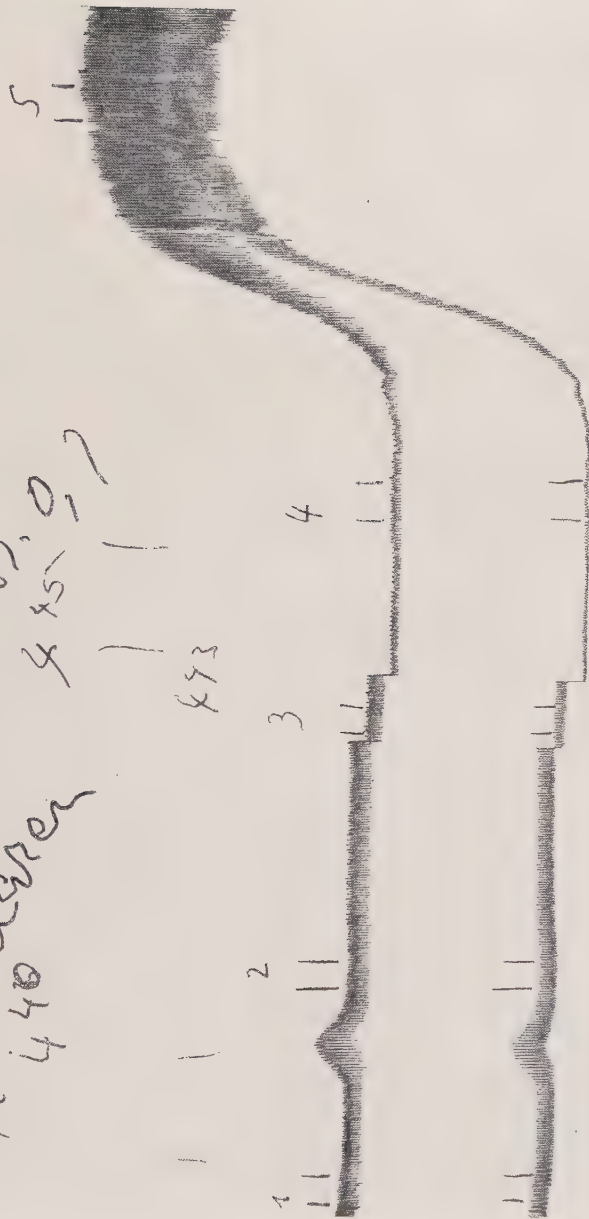


Abb. III. Hier soll die ausserordentlich starke Adrenalinwirkung dargestellt werden. Injektion von 0,1 mgr Adrenalin nach Scillaren. Vergl. Diagramm IV.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Wirkung von Scillaren wurde an der Katze bei verschiedenen Dosen mit der Separatormethode untersucht.
2. Die minimal letalen Dosen des Scillarens liegen nach diesen Versuchen bei 2mal 0,1 bis 3mal 0,1 mgr aktiver Substanz bei einem Zeitintervall der Injektionen von 5—10 Minuten und bei Injektion der Lösung in 5—20 Sekunden.
3. Unsere Analysen ergeben, dass Scillaren hauptsächlich eine Drucksteigerung der Mitteldrucke von Ventrikel und Carotis bedingt; dabei erfolgt eine starke Zunahme des p. W.
4. Die Zirkulationsgrösse von Ventrikel und Carotis, gemessen an den A. F. P., ist meist vermindert.
5. Das Coronarsystem zeigt prozentual vermehrten Einstrom.
6. Scillaren sensibilisiert die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins.
7. Die Feststellung, dass die Frequenz meist steigt oder gleich bleibt, die Drucksteigerung, die Sensibilisierung für Adrenalin dürften darauf hinweisen, dass an der Wirkung des Scillarens eine sympathische Komponente mitbeteiligt ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Markwalder, J.: Ueber *Bulbus scillae*. Schw. med. Wschr. 1922, Nr. 22, 560.
- Jenny, E.: Zur Pharmakologie der *Scilla*. Schweiz. med. Wschr. 1922, Nr. 22, 562.
- Massini, R.: Scillaren in der Behandlung der Herzkranken. Schweiz. med. Wschr. 1922, Nr. 26, 645.
- Markwalder, J.: Wirkungswert von *Bulbus scillae*. Kl. W. 1922, Nr. 5, 212.
- Kwanichiro Okushima: Ueber die pharmakologische Stellung des Scillaglykosides unter den Digitalisstoffen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 95, Nr. 5/6, 258 (1922).
- Perrin, G.: Contribution à l'étude clinique du bulbe de la Scille et de son glucoside cristallisé. Gaz. des Hôpitaux, Nr. 55, 884.
- v. Péter, F.: Scillaren in der Praxis. Prakt. Arzt 1924, Nr. 24, 373.
- Penzolt, P.: Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung. 10. Auflage (1923), S. 234.
- Berger, A.: Beiträge zur Scillarentherapie. M. m. W. 1925, Nr. 26, S. 1075.
- Scheer, H. und Sigerist, H. E.: Zur Geschichte der *Scilla*-Verwendung. Schweiz. med. Wschr. 1927, Nr. 49, S. 1168.
- Stoll, A.: Ueber die wirksame Substanz der Meerzwiebel. Verhandlg. d. Schweiz. Naturforsch. Ges. Basel 1927, II. Teil, S. 271. Schweiz. med. Wschr. 1927, II. Teil, Nr. 49, S. 1169.
- Stoll, Suter und Kreis: Zur Kenntnis der Scillaren. Verh. d. Schweiz. Naturforsch. Ges., Basel 1927, II. Teil, S. 132.
- Oliaro, Th. und Rothlin, E.: Quantitative Untersuchungen über die Speichergrosse der Scillaglykoside am Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 131, H. 3—4, S. 138.
- Poullsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie 1928, 8. Aufl., S. 164.
- Stoll, A., Suter, E., Kreis, W., Bussemaker, B. B. und Hofmann, A.: Die herzaktiven Substanzen der Meerzwiebel. Helv. chim. Acta, 16, 703 (1933).
- Zwillinger, L.: Die intravenöse Scillatherapie. Wien. Arch. inn. Med. 31, 201 (1937, H. 4).
- Suter, E.: Ueber die Bindung herzwirksamer Glykoside im Blutserum. Helv. Physiologica Acta 2, 211 (1944, Fasc. 2).
- Wolfer, P.: Kreislaufuntersuchungen mit der Separatormethode. Vierteljahrsschrift der Naturf. Ges. in Zürich, 1948.
- Rothlin, E.: Zur Pharmakologie der Meerzwiebel. Verhandlung d. Schweiz. Naturforsch. Ges., Basel 1927, II. Teil, S. 272. Schweiz. med. Wschr. 1927, Nr. 49, S. 1171.
- Rothlin, E.: Ueber den Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside. The Am. Jl. of Physiol. Vol. 90, Nr. 2, 1929.
- Rothlin, E.: Quantitative Untersuchungen über die Affinität definierter Glykoside zum Herzen. Helv. med. Acta, 1, 460 (1934, H. 4).
- Rothlin, E.: Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmako-therapeutischer Wirkungsweise der Herzglykoside. Schweiz. med. Wschr. 70, 577 (1940, Nr. 25).
- Rothlin, E. und Suter E.: Elektrocardiographische Beobachtungen an mit Phosgen vergastem Ratten. Helvetica Physiol. et Pharm. Acta IV, 1946.

Es bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. H. Fischer, sowie Herrn Professor P. D. Dr. P. Wolfer meinen herzlichsten Dank auszusprechen für die Anleitungen und Ratschläge.

CURRICULUM VITAE

Am 21. August 1921 wurde ich in Chur geboren. Die Primarschule und das Gymnasium besuchte ich in Trogen, Appenzell-A.-Rh., wo ich im Herbst 1940 die Maturitätsprüfung bestand. Mein ganzes Studium absolvierte ich an der Universität Zürich und bestand das Staatsexamen am Zahnärztlichen Institut im Frühjahr 1946. Nach 1½ jähriger Assistentenzeit in der Privatpraxis kam ich wieder an das hiesige Institut, wo ich als Assistent an der chirurgisch-poliklinischen Abteilung tätig bin.

